

病態生化学分野

Division of Pathogenic Biochemistry

教 授	済 木 育 夫	Professor	Ikuo Saiki (Ph.D. Med. Sci.)
准 教 授	早 川 芳 弘	Associate Professor	Yoshihiro Hayakawa (Ph.D.)
助 教	横 山 悟	Assistant Professor	Satoru Yokoyama (Ph.D.)
研 究 員	Marija Moiji (2016.04.01-2017.03.31)	Postdoc	Marija Mojic (Ph.D.)
事務補佐員	浅里かおる	Secretary	Kaoru Asari

◇研究目的

本分野は、病態の生化学的研究を行うとともに、和漢薬を含む種々の薬物の病態に及ぼす効果を生化学的、免疫学的、あるいは遺伝学的に研究することを目的としている。

和漢薬を中心に、構造の明らかにされた成分あるいは化合物を用いて、種々の病態に有効な薬物の探索とその作用機序を分子レベルで解明する。「証」といわれる病態変化／症候を遺伝子工学的、免疫学的手法等を駆使してその遺伝的背景を解析し、薬物の効果発現との関連性からその科学的基盤を解明する。現在、がん、免疫疾患などを中心にして検討を行っている。

◇研究概要

Ⅰ）和漢薬に関する基礎的研究

- 1) 漢方方剤およびその構成成分によるがん転移抑制とその機構
- 2) 和漢薬による免疫応答および免疫疾患の制御に関する研究

Ⅱ）がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) 薬剤併用による細胞死誘導効果とその分子機構の解明
- 2) 上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) の制御機構の解析と阻害剤の探索
- 3) がん転移病態モデルを用いての転移阻害効果の解析

Ⅲ）がん病態における自然免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) NK 細胞のバイオロジーと腫瘍免疫応答における役割
- 2) がん病態進展における腫瘍微小環境での自然免疫応答の役割
- 3) がんモデルにおける病態のリアルタイムイメージング

◇著書

- 1) Saiki I.: Chapter 13, Curcumin and Cancer Metastasis: Recent Advances in Polyphenol Research Volume 5, First Edition. (Ed.) Kumi Yoshida. 2017 John Wiley & Sons, Ltd, India, pp289-312, 2017.

◇原著論文

- 1) Hayakawa Y., Kawada M., Nishikawa H., Ochiya T., Saya H., Seimiya H., Yao R., Hayashi M., Kai C., Matsuda A., Naoe T., Ohtsu A., Okazaki T., Saji H., Sata M., Sugimura H., Sugiyama Y., Toi M. and Irimura T.: Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs. *Cancer Sci.*, 107(2): 189-202, 2016.
- 2) Lou C., Yokoyama S., Abdelhamed S., Saiki I. and Hayakawa Y.: Targeting the ataxia telangiectasia mutated pathway for effective therapy against hirsutine-resistant breast cancer cells. *Oncology Lett.*, 12(1): 295-300, 2016.
- 3) Sasaki S., Baba T., Nishimura T., Hayakawa Y., Hashimoto S.I., Gotoh N. and Mukaida N.: Essential roles of the interaction between cancer cell-derived chemokine, CCL4, and intra-bone CCR5-expressing fibroblasts in breast cancer bone metastasis. *Cancer Lett.*, 378(1): 23-32, 2016.
- 4) Matsuo K., Koizumi K., Fujita M., Morikawa T., Jo M., Shibahara N., Saiki I., Yoshie O. and Nakayama T.: Efficient use of a crude drug/herb library reveals Ephedra Herb as a specific antagonist for T_H2-specific chemokine receptors CCR3, CCR4, and CCR8. *Front. Cell Dev. Biol. (Cell Adhesion and Migration)*, 2016. doi: 10.3389/fcell.00054.
- 5) Abdelhamed S., Ogura K., Yokoyama S., Saiki I. and Hayakawa Y.: AKT-STAT3 pathway as a downstream target of EGFR signaling to regulate PD-L1 expression on NSCLC cells. *J. Cancer*, 7(12):1579-1586, 2016.
- 6) Kimura Y., Nagai N., Tsunekawa N., Sato-Matsushita M., Yoshimoto T., Cua D., Iwakura Y., Yagita H., Okada F., Tahara H., Saiki I., Irimura T. and Hayakawa Y.: IL-17A-producing CD30+ Vδ1 T cells drive inflammation-induced cancer progression. *Cancer Sci.*, 107(9): 1206-1214, 2016.
- 7) Kato S., Yokoyama S., Hayakawa Y., Li, L., Iwakami Y., Sakurai H. and Saiki I.: P38 pathway as a key downstream signal of connective tissue growth factor to regulate metastatic potential in non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.*, 107(10): 1416-1421, 2016.
- 8) Ma H., Yokoyama S., Saiki I. and Hayakawa Y.: Chemo-sensitizing effect of Saikosaponin B identified by targeting NF-kB pathway, *Nutr. Cancer*, 2017. doi.org/10.1080/01635581.1285407.
- 9) Alves C.P., Yokoyama S., Goedert L., Pontes C.L.S., Sousa J.F., Fisher D.E., Espreafico E.M.: MYO5A gene is a target of MITF in melanocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 137(4):985-989, 2017. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.026.
- 10) Managit C., Sakurai H. and Saiki I.: The ethanolic extract of *Thevetia Peruviana* flowers enhances TNF- α and TRAIL-induced apoptosis of human cervical cancer cells via intrinsic and extrinsic pathways. *Oncology Lett.*, 2017. doi: 10.3892/ol.2017.5748, 2017.

◇総 説

- 1) 早川芳弘:増刊「がん免疫療法」腫瘍免疫学の最新知見から治療法のアップデートまで、第1部 腫瘍免疫における免疫細胞と免疫分子、5. 腫瘍免疫におけるNK細胞、実験医学, 34(12): 48-54, 2016.
- 2) 早川芳弘: マクロファージの関わる臨床疾患、細胞老化とマクロファージ、医学のあゆみ, 259(5): 486-491, 2016.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- * 1) Saiki I.: Inhibition of berberine on cancer metastasis. Science Seminar in Military Institute of Traditional Medicinal (MITM) ~New Achievements in medicinal material research~, 2016. 04. 12, Hanoi, Vietnam.
- * 2) Saiki I.: Inhibition of berberine on cancer metastasis. Science Conference in Celebration of National Institute of Medicinal Materials (NIMM) 55th Anniversary, 2016. 04. 13, Hanoi, Vietnam.
- * 3) 済木育夫: シンポジウム1 「がんと漢方」, 漢方薬によるがん転移の抑制, 第67回日本東洋医学会総会、2016. 06. 03-05, 高松.
- 4) Hayakawa Y., Kimura Y., Nagai N., Saiki I. and Irimura T.: IL-17A-producing CD30+ Vδ1 T cells

- drive inflammation-induced cancer progression. MNCB 2016, The 24th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 2016. 06. 04-05, Tokyo.
- * 5) 早川芳弘：腫瘍炎症応答制御におけるナチュラルキラー細胞の役割, 第9回ナノバイオ若手ネットワークシンポジウム@仙台, 2016. 06. 10-11, 仙台.
 - * 6) 早川芳弘：シンポジウム3 「炎症と転移 ～がんの進展と転移における炎症・微小環境の役割～」, 自然リンパ球をターゲットとしたがん関連炎症の制御, 第25回日本がん転移学会, 2016. 07. 21-22, 米子.
 - * 7) 済木育夫：教育講演 II, がんと漢方薬, 第23回日本東洋医学会北陸支部夏季講演会, 2016. 07. 24, 金沢.
 - 8) 小倉圭介, 松下まりも, 田原秀晃, 済木育夫, 早川芳弘：炎症性微小環境制御を介したナチュラルキラー細胞による新規がん細胞増殖制御機構の解明, 第20回日本がん免疫学会総会, 2016. 07. 27-29, 大阪.
 - 9) 下岡清美, 浜名 洋, 呂 福蓮, 小澤龍彦, 早川芳弘, 岸 裕幸, 村口 篤：B16F10 メラノーマ浸潤リンパ球の単一細胞解析による、がん特異的 T 細胞の同定および TCR 遺伝子治療の試み, 第20回日本がん免疫学会総会, 2016. 07. 27-29, 大阪.
 - * 10) Hayakawa Y.: *Symposia NK cells I*, Novel function of NK cell to regulate cancer-associated inflammation. International Congress of Immunology ICI 2016, 2016. 08. 21-26, Melbourne, Australia.
 - 11) Mojic M., Sato-Matsushita M., Tahara H. and Hayakawa Y.: Time-scale analysis of interplay between occult immunogenic tumor and immune response. International Congress of Immunology ICI 2016, 2016. 08. 21-26, Melbourne, Australia.
 - 12) 藤猪英樹, 早川芳弘, 高橋良明, 済木育夫, 田中勇悦：生薬による HTLV-I プロウイルス活性化制御, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016. 08.26-29, 鹿児島.
 - 13) 横山 悟, 早川芳弘, 済木育夫：没薬による免疫チェックポイント分子 PD-L1 の発現抑制, 第33回和漢医薬学会総会, 2016. 08. 27-28, 星薬科大学, 東京.
 - * 14) Saiki I.: *Plenary Lecture 1*, Berberine in Coptidis rhizoma inhibits cancer metastasis, The International Seminar on Pharmacology and Clinical Pharmacy 2016 (ISPCP 2016), 2016. 09. 01-02, Bandung, Indonesia.
 - 15) 岩上 雄亮, 横山 悟, 早川 芳弘, 済木 育夫：メラノーマの転移抑制を目指した転写因子 SLUG に対する脱ユビキチン化酵素の探索, 平成 28 年度新学術領域研究「学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム】若手支援技術講習会」, 2016. 09. 15-17, 長野.
 - 16) Xu X., Yokoyama S., Hayakawa Y. and Saiki I.: Coptidis Rhizoma shows a potential Slug targeted strategy in melanoma metastasis. The 16th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society, 2016. 09. 16-20, Chengdu, China.
 - 17) Zhou Y., Yamada N., Tanaka T., Hori T., Yokoyama S., Hayakawa Y., Yano S., Fukuoka J., Koizumi K., Saiki I. and Sakurai H.: Crucial roles of RSK in cell motility by catalyzing Ser-897 phosphorylation of EphA2. The 16th International Biennial Congress of the Metastasis Research Society, 2016. 09. 16-20, Chengdu, China.
 - 18) 早川芳弘, 小倉圭介, 松下まりも, 入村達郎, 田原秀晃, 済木育夫：自然リンパ球をターゲットとしたがん関連炎症制御, International Sessions: Targeting innate lymphocytes to regulate cancer-associated inflammation, The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2016. 10. 06-08, Yokohama.
 - * 19) Saiki I.: Berberine and Cancer Metastasis, The 3rd International Conference on Pharma and Food (ICPF), 2016. 11. 16-18, Shizuoka.
 - 20) Miyazato K., Tahara H., Hayakawa Y.: Anti-metastatic effect of immunomodulatory drugs (IMiDs) through the regulation of NK cell homeostasis, 第45回日本免疫学会総会, 2016. 12.05-07, Okinawa.
 - * 21) 済木育夫：特別講演2 漢方薬とがん転移, 日本東洋医学会 関東甲信越支部 平成 28 年度千葉県部会, 2017. 01. 29, 千葉.
 - 22) Fujii H., Hayakawa Y., Takahashi Y., Tanaka R., Saiki I., Fukushima T. and Tanaka Y.: Herbal medicines regulate HTLV-I provirus activation, 18th International Conference on Human

Retrovirology HTLV and related Viruses, 2017. 03. 07-10, Tokyo.

◇その他

- 1) 横山 悟: 悪性黒色腫による転写因子の役割, 和漢医薬学総合研究所主催 東西医薬学交流 セミナー, 2016. 04. 26, 富山.
- 2) 済木育夫: 平成 28 年度 富山市民大学講座 「生活医学薬学を学ぶ」 がんと漢方薬, 2016. 06. 24, 富山.
- 3) 武田和久: 分化制御異常と転写因子 (東北大学大学院医学系研究科分子生物学), 和漢医薬学総合研究所セミナー, 2016. 06. 24, 富山.
- 4) 入村達郎: 糖鎖から疾患と病態を理解する (順天堂大学 特任教授), 和漢医薬学総合研究所セミナー, 2016. 07. 15, 富山.
- * 5) 済木育夫: 十全大補湯によるがん転移に抑止, サイエンス漢方処方研究会 サマーシンポジウム 「十全大補湯を究める」, 2016. 08. 20, 日本経済大学, 東京.
- 6) 済木育夫, 早川芳弘: FBRA の免疫・アレルギー疾患モデルにおける効果, 第 35 回 FBRA 全国研究会, 2016. 08. 27-28, 札幌.
- 7) 済木育夫: 和漢薬とがん, 九州連合清心会研修会, 2016. 10. 02, 福岡.
- 8) 済木育夫: 和漢薬とがん, 第 12 回中部連合清心会, 2016. 10. 16, 名古屋.
- 9) 済木育夫: 記事掲載: 医療ルネッサンス No.6431 「漢方で支える」, がん治療薬の副作用低減, 2016.11.10, 讀賣新聞
- 10) 済木育夫: 漢方の力! 漢方薬によるがん転移抑制とその作用機序, ツムラ漢方研究会, 2016, 11. 16, 名古屋.
- 11) 済木育夫: 和漢薬とがん, 北海道連合清心会研修会, 2016. 11. 27, 札幌.

◇共同研究

国内

- 1) 鹿内正孝: 玄米酵素 (株), 「FBRA の成分化学的分析評価」, 2002, 04～
- 2) 日本紅蓼研究会: 「薬用人参を用いた基礎研究研」, 2005, 04～

◇非常勤講師

- 1) 早川芳弘, 済木育夫: 富山大学薬学部 講義「薬学概論」 2016. 05. 06, 富山.
- 2) 早川芳弘: 東京大学大学院薬学系研究科講義「がん細胞生物学」 2016. 05. 20, 東京.
- 3) 武田和久: 富山大学医学薬学教育部博士課程前期課程 (薬学領域) 講義「分子疾患制御学特論」 2016. 06. 24, 富山.
- 4) 横山 悟: 富山大学医学薬学教育部博士課程前期課程 (薬学領域) 講義「分子疾患制御学特論」 2016. 07. 01, 富山.
- 5) 早川芳弘: 富山大学医学薬学教育部博士課程前期課程 (薬学領域) 講義「分子疾患制御学特論」 2016. 07. 08, 富山.
- 6) 入村達郎: 富山大学医学薬学教育部博士課程前期課程 (薬学領域) 講義「分子疾患制御学特論」 2016. 07. 15, 富山.
- 7) 済木育夫: 富山大学薬学部専門教育「東西医薬学」 2016. 07. 01, 富山.
- 8) 早川芳弘: 富山大学薬学部専門教育 講義「和漢医薬学入門」 2016. 07. 08, 富山.
- 9) 済木育夫: 富山県立いずみ高等学校看護学科講義 「漢方薬を科学する」 2016. 07. 27, 富山.
- 10) 済木育夫: 弘前大学医学部講義「臨床薬理学・和漢薬学」 2016. 11. 11, 弘前.
- 11) 済木育夫: 鳥取大学医学 特別講義 VI 「がん転移の抑制と増悪」 2016. 11. 21, 米子.

- 12) 濟木育夫:富山大学医学薬学教育部修士過程医学領域医科学専攻 講義「東洋医学概論」
2016. 12. 07, 富山.
- 13) 早川芳弘:富山大学医学薬学教育部博士後期課程薬科学専攻 講義「国際医薬学特論」
2016.12. 16, 富山.

◇研究費取得状況

- 1) 平成 26 年度 文部科学省科学研究費 基盤研究(C) (代表: 早川芳弘)「がん悪性化促進に関わる免疫応答の解析と治療応用」(H26. 04. 01～ H29. 03. 31)
- 2) 平成 27 年度 文部科学省科学研究費 基盤研究 (C) (代表: 濟木育夫)「遺伝子発現解析で漢方理論を科学する」(H27, 04, 01～ H30, 03, 31)

◇研究室在籍者

学 部 3 年 生 : 関戸景子, 佐藤純也 (12 月より配属)
 大学院修士 1 年: 笠原 栞, 沖 昂平, 藤原俊幸
 大学院修士 2 年: 吉野里美 (休学), 梅山凜, 渡辺謙介, 宮里紀穂, 趙航/Zhao Hang (10 月入学)
 大学院博士 1 年: 岩上雄亮, 徐小鷗/Xu Xiao' ou (10 月入学)
 大学院博士 2 年: 小倉圭介, 李陸暉/Li Lu-hui (10 月入学)
 大学院博士 3 年: 網のぞみ (10 月社会人入学)
 事務補佐員: 浅里かおる
 学 内 研 究 生: 呂 曉 龍 / Lu Xiaolong (富山大学医学部・第二外科, 2015. 10. 01～)
 山 本 優 (富山大学医学部・第一外科, 2016. 04. 01～)
 特別研究学生: Sununta Panyasang (Research Student, Department of Pharmaceutical
 Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, 2016. 02. 02～2016. 07. 31)
 研 究 員: Marija Mojic
 (Postdoc, Institute of Biological Research "Sinisa Stankovic" University
 of Belgrade, Serbia, 2016. 04. 01～2017. 03. 31)
 外国人客員研究員: Sisca Uche (Professional Education of Pharmacist, Faculty of Pharmacy,
 Universitas Gadjah Mada, 2016.10.03～2016.12. 21)

◇学位(修士, 博士)取得者

修士論文: 平成 29 年 3 月
 梅山 凜: Toll 様受容体を介した炎症性シグナルに対する桑白皮由来成分の薬理作用

 渡辺謙介: COP9 シグナロソーム 5 は転写因子 SNAIL を脱ユビキチン化することにより肺がんの転移を制御する
 宮里紀穂: Immunomodulatory Drugs のナチュラルキラー細胞を介したがん転移抑制機序の解明
 修士論文: 平成 28 年 9 月
 趙 航/Zhao Hang: PSMD14 is an essential molecule to regulate melanoma growth through p21 cip and p27kip1.
 徐 小鷗/Xu Xiao'ou: Coptidis Rhizoma suppresses melanoma growth by inducing intrinsic apoptosis through BAX and BAK activation.